

(様式4)

学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

(下田 雄輝) 印

(学位論文のタイトル)

High expression of FOXC2 is associated with aggressive phenotypes and poor prognosis in clinical hepatocellular carcinoma

(肝細胞癌におけるFOXC2の高発現は悪性度および予後不良と関連する)

(学位論文の要旨)

肝細胞癌 (Hepatocellular carcinoma ; HCC) は腫瘍死の主な原因の1つとなっており、その診断や予後に関連する因子の特定が必要とされている。悪性腫瘍の予後には腫瘍の浸潤・転移が大きく関わっており、それらには上皮間葉転換 (Epithelial to mesenchymal transition ; EMT) が関与していることが明らかになってきている。上皮細胞は細胞接着因子により互いに結合しているが、EMTは上皮細胞がその特徴を失って間葉性を獲得し、運動性および侵襲性を得る一連のプロセスであり、中胚葉や神経管形成など発生に関与するほか、組織の線維化、創傷治癒、癌の浸潤・転移、癌の治療抵抗性に関与していることが明らかになってきている。EMTのプロセスでは、TGF- β シグナルを介してE-cadherinおよび β -cateninなどの上皮系マーカーの減少、およびN-cadherin、Vimentin、Snailなどの間葉系マーカーの発現の増加が見られ、その中に1つにForkhead box protein C2 (FOXC2) がある。FOXC2は転写因子のFOX gene familyに属するタンパク質であり、FOXC2 gene familyは、様々な器官の発達、老化、増殖、代謝、悪性形質転換などの機能に関与する遺伝子の転写を調節するタンパク質をコードしている。FOXC2の過剰発現は、腫瘍細胞の増殖、浸潤、EMTを促進することが分かっている。また、先の研究において、FOXC2の過剰発現が乳癌、大腸癌、咽頭癌、食道癌、胆管癌、肺癌、骨肉腫における浸潤および転移の増加と予後不良に関連することが示された。これまでに臨床HCC検体におけるFOXC2発現の意義を解析したものはほとんどなく、HCCにおけるFOXC2およびEMT関連マーカーの臨床病理学的意義を検証し、そこからHCCの診断や予後に関連する因子の特定を行った。

1996-2014年にかけて、群馬大学医学部附属病院で手術が行われた肝細胞癌の84症例を対象とした。上記症例のホルマリン固定パラフィン包埋ブロックを用いてTissue Microarrayを作製し、それを用いてFOXC2、EMT関連マーカー (E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、ZEB1)、細胞増殖マーカーKi67を免疫染色し、それらの発現と臨床病理学的因子、予後との関連を評価した。

結果、84症例中26症例でFOXC2高発現が見られた。FOXC2高発現は背景の肝硬変 ($P=0.0296$)、腫瘍の低分化 ($P=0.0302$)、血性AFP濃度 ($P < 0.001$)、細胞増殖能 ($P=0.0348$) と有意に相関していた。EMT関連マーカーでは、E-cadherin発現減弱およびN-cadherin発現増強を示すカドヘリンスイッチ ($P=0.0414$) とVimentin ($P=0.0273$) にて相関が見られた。また、予後解析では、無病生存率および全生存率についてKaplan-Meier法を用いて検討し、FOXC2高発現の症例は無病生存率 ($P=0.0022$) および全生存率 ($P=0.031$) いずれも有意に予後不良であった。さらに、多変量解析を用いた予後解析でも、FOXC2高発現は独立した予後因子であった ($P=0.033$)。

FOXC2高発現はカドヘリンスイッチを促進することから、HCCにおけるEMTを克服するためには、FOXC2を標的とすることによる抑制が重要であることが示唆された。また、HCCにおけるFOXC2高発現は、背景肝の肝硬変の進行と有意に関連していた。TGF- β シグナルの活性化は肝硬変における重要な調節因子であることが知られており、TGF- β シグナルがFOXC2調節機構の1つでありことを踏まえると、TGF- β シグナルによって誘導される肝硬変が、高FOXC2を発現する悪性度の高いHCCを引き起こし得ると考えられた。

以上より、肝細胞癌におけるFOXC2高発現は、予後不良、血清AFPレベル、細胞増殖能、カドヘリンスイッチに関連していた。肝細胞癌におけるFOXC2高発現は、悪性度および予後不良を示す強力なマーカーの可能性が示唆された。